

新

PCT/JP00/05074

日 本 国 特 許 庁

01.08.00

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1999年 8月 2日

REC'D 12 SEP 2000

出 願 番 号  
Application Number:

平成11年特許願第218309号

WIPO

PCT

出 願 人  
Applicant(s):

山之内製薬株式会社

JP00/05074

4

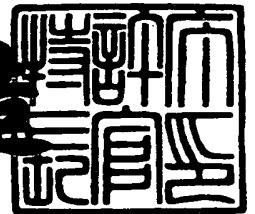
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3069064

【書類名】 特許願

【整理番号】 0000002900

【提出日】 平成11年 8月 2日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 45/00 AAH

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 岡田 正路

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 永倉 透記

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 木曾 哲男

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 戸谷 充志

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 林辺 敏

【特許出願人】

    【識別番号】 000006677

    【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100089200

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 長井 省三

    【電話番号】 03-5916-5530

【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

【電話番号】 03-5916-5528

【選任した代理人】

【識別番号】 100109357

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 恵美子

【電話番号】 03-5916-5530

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 図面 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 神経因性疼痛治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 神経因性疼痛の改善効果を発現するのに十分な mGluR1 拮抗作用を有する化合物からなり、該化合物が神経因性疼痛を改善する有効量を含む神経因性疼痛治療剤。

【請求項 2】 神経因性疼痛の改善効果を発現するのに十分な mGluR1 拮抗作用を有する化合物が 6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2 塩酸塩、又は (+) - (1 R, 2 S) - 6-アミノ-N-メチル-N- (シス-2-メチルシクロヘキシル) チアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2 塩酸塩から選択される化合物である請求項 1 の神経因性疼痛治療剤。

【0 0 0 1】

【発明の詳細な説明】

【発明の属する技術分野】

本発明は、強力な mGluR1 拮抗作用を有する化合物の神経因性疼痛の治療剤としての新規な医薬用途に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

神経因性疼痛とは、組織損傷等の侵害受容器の刺激による通常の体性又は侵害受容性疼痛とは異なり、末梢または中枢神経系の機能異常の結果として生じる難治性疼痛である。神経因性疼痛は外傷、感染、癌、虚血、或いは糖尿病などの代謝障害等によって引き起こされる神経障害により発症する。発症のメカニズムは不明な点が多いが、知覚神経の異常な持続的発火が原因と考えられている。神経因性疼痛の代表的な症状には、アロディニア、痛覚過敏又は知覚過敏などがある。これらの症状は、“焼け付くような”、“針で刺されるような”又は“電気ショックのような”等と表現される特徴的な痛みを呈する。神経因性疼痛には通常の侵害受容性疼痛に有効である鎮痛剤、例えば麻薬性鎮痛薬等は効きにくいことが知られている。一例を挙げれば、モルヒネは侵害性疼痛に対して、強力な鎮痛作用

を有するが、神経因性疼痛に対しては、十分な効果が得られないことが知られている。これは、神経障害により神経の機能的、形態的な変化が起こって抑制性ニューロンの変性やオピエイト受容体が減少したためと考えられている。

このように、神経因性疼痛の発生には様々な要素が複雑に関係していると考えられ、侵害受容性疼痛に対する鎮痛効果からは、神経因性疼痛に対する効果は予測できない。

【0003】

グルタミン酸は、知覚神経線維にあって脊髄へ情報を伝達する主たる興奮性の伝達物質である。脊髄では、グルタミン酸による末梢からの知覚情報をnon-NMDA、NMDAあるいはmGluRsが受容し、さらに上位中枢へと情報を伝えている。神経因性疼痛では、知覚神経の異常な持続的発火が起こっていると考えられており、NMDA受容体拮抗薬やAMPA受容体拮抗薬が神経因性疼痛モデルでの閾値低下に有効との報告 (Br. J. Pharmacol., (1997) 122, 1478-1482) もなされていることから、その脊髄では、グルタミン酸の過剰放出が起きていることが推定される。

一方、mGluRsの神経因性疼痛への関与に関しては、以下の報告がなされている。

文献1 (Neuroreport, (1998) 9, 731-735) にはmGluR1およびmGluR5の抗体の、ラット手術前および手術24時間後における脊髄腔内投与は、冷覚過敏の形成を抑制したが、機械侵害刺激への反応閾値低下の形成は抑制しなかったことが示されている。

文献2 (Pain, (1998) 77, 59-66) には、mGluR1及びmGluR5拮抗作用を有するGroup I antagonist ((S)-4CPG : (S)-4-carboxyphenylglycine)の、ラット手術前(0日) - 手術8日後の期間における一日2回の脊髄腔内反復投与は、冷覚過敏の形成を手術4、8日後時点では抑制するが、12、16日後の時点では抑制しない。また機械侵害刺激への反応閾値低下の形成も同様に手術4、8日後時点では抑制するが、12、16日後の時点では抑制しない。一方、手術後8-11日後の期間の一日2回の脊髄腔内の(S)-4CPGの投与では、いずれの時点でも反応閾値低下に対しては抑制効果を示さなかった。このことからGroup I mGluR1受容体は反応閾値低下の形成に関与するが、すでに形成されたものの維持には関与

していないことが示唆されると考察している。

上記文献 1、2 の筆者により、神経結紮モデルでの mGluR1/R5 拮抗剤、及び抗体の予防効果は確認されているが、文献 2 では既に形成された冷覚過敏または機械侵害刺激への反応閾値低下に対する mGluR1/R5 拮抗薬の抑制効果はないと結論していることから、これまでは、mGluR1 及び／又は mGluR5 の拮抗は、痛覚閾値を正常レベルより低下させない効果（予防効果）を有するが、低下した痛覚閾値を正常レベルに戻す改善効果（治療効果）はないと考えられていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は優れた神経因性疼痛治療剤を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記の課題を達成すべく鋭意研究を行ったところ、種々の神経因性疼痛のモデルに於いて強力な mGluR1 antagonist が有効であることを見出し、本発明を完成させた。即ち糖尿病による神経障害によって引き起こされる神経因性疼痛モデルである STZ（ストレプトゾトシン）誘発糖尿病モデルマウスおよび外傷による神経損傷によって引き起こされる神経因性疼痛モデルである L5/L6 脊髄神経結紮ラット（Pain (1992) 50, 355-363）において、意外にも強力な mGluR1 拮抗剤がこれらの痛覚閾値低下を有意に改善する、即ち治療効果を有することを見いだした。

【0006】

【発明の実施の形態】

本発明について更に説明すると、次の通りである。

神経因性疼痛の改善効果を発現するのに十分な mGluR1 拮抗作用を有する化合物からなり、当該化合物が神経因性疼痛を改善する有効量を含む神経因性疼痛治療剤、好ましくは、神経因性疼痛の改善効果を発現するのに十分な mGluR1 拮抗作用を有する化合物が 6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2 塩酸塩、又は（

+) -(1R, 2S)-6-アミノ-N-メチル-N-(シス-2-メチルシクロヘキシル)チアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド。  
2塩酸塩から選択される化合物である神経因性疼痛治療剤である。

更に好ましくは、神経因性疼痛の改善効果を発現するのに十分なmGluR1拮抗作用を有する化合物が選択的mGluR1拮抗剤である神経因性疼痛治療剤である。

また、好ましくは神経因性疼痛が、神経の損傷による神経障害により生じる神経因性疼痛の治療剤、又は、神経因性疼痛が、糖尿病性の神経障害により生じる神経因性疼痛の治療剤に関する。

更にまた、神経因性疼痛の改善効果を発現するのに十分なmGluR1拮抗作用を有する化合物が100  $\mu$ Mのグルタミン酸で亢進したPI産生抑制作用のIC<sub>50</sub>値が0.1  $\mu$ M以下の活性を有する化合物である神経因性疼痛の治療剤に関する。

【0007】

神経因性疼痛は、外傷、感染、癌、虚血などや、或いは糖尿病などの代謝障害等の原因によって神経、神経叢或いは神経周囲軟組織が損傷又は変性する神経障害をきたし、神経障害によって引き起こされる何らかの機能異常による痛覚閾値の低下などの持続する知覚の異常な状態を意味する。具体的にはアロディニア（無害の機械的刺激又は熱刺激による疼痛知覚）、痛覚過敏（有害な刺激に対する過度の応答）又は知覚過敏（接触に対する過度の応答）が含まれるが、これらに限定されるものではない。

また、傷害される神経は、中枢性又は末梢性のどちらであってもよく、神経障害の種類は単一性神経障害であっても、多発性神経障害であっても良い。

改善効果とは、神経が傷害された後に薬剤を投与することにより、神経因性による疼痛を改善する効果であり、更に詳細には低下した痛覚閾値を正常値にまで戻すことにより疼痛を改善する効果である。

神経因性疼痛の改善効果を発現するのに十分なmGluR1拮抗作用を有する化合物とは、mGluR1拮抗作用を有する化合物であって、かつ該化合物を神経因性疼痛を発症している患者又は動物に投与することにより神経因性疼痛の改善効果を発現する化合物を意味し、mGluR1拮抗作用を有する化合物であっても、実質的に投与可能な量で神経因性疼痛の改善効果を発現しない化合物は、本発明には含まれない。

い。好ましくは $100\mu\text{M}$ のグルタミン酸で亢進したPI産生抑制作用の $\text{IC}_{50}$ 値、好ましくは以下の実験例1に記載の方法による $\text{IC}_{50}$ 値が $0.1\mu\text{M}$ 以下の活性を有する化合物、更に好ましくは、 $60\text{nM}$ 以下の活性を有する化合物である。

更に経口投与可能な化合物が好ましい。

神経因性疼痛を改善する有効量とは、神経因性疼痛の改善効果を発現するのに十分な活性を有する化合物の投与量が、神経因性疼痛の改善効果を発現する実質的に投与可能な量であることを意味し、症状の程度や、化合物の薬物動態、投与方法、投与対象、及び投与対象の年齢、性別等を考慮して決定される。

本発明の神経因性疼痛治療剤の有効成分である■GluR1 antagonistは、■GluR1受容体に強力な拮抗作用を有する化合物、即ち神経因性疼痛の改善効果を発現するのに十分な活性を有する■GluR1拮抗作用を有する化合物であれば構造は問わず、ペプチド化合物であっても、非ペプチド化合物であってもよい。

#### 【0008】

このような■GluR1 antagonistの例としては、下記の文献又は特許に記載の化合物を挙げることができ、このうち神経因性疼痛の改善効果を発現するのに十分な活性を有する■GluR1拮抗作用を有する化合物が本発明に含まれる。

特開平8-169884号

特開平11-189596号

特願平11-9906号

WO96/15100号

WO95/25110号

WO98/06724号

WO99/26927号

上記化合物は、上記文献に記載された合成方法を参照し、製造することができる。

#### 【0009】

本発明に用いる化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。



製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき1～1,000mg、好ましくは50～200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか又は成人1人当たり、1日につき1～500mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

#### 【0010】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣、又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性又は非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0011】

【実施例】

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例（錠剤の製造）

錠剤は次の成分を用いて製造する：

成 分		用 量 (mg/錠剤)
化合物 A	200	
セルロース（微結晶）		400
二酸化ケイ素（ヒューム）		10
ステアリン酸		5
		合 計 615mg

成分を混合し、圧縮して各重量 615mg の錠剤を形成する。

【0012】

本発明の神経因性疼痛閾値低下を改善する作用は、次の様にして評価され、確認されたものである。

#### 実験例 1（選択性）

(試験化合物)

化合物A (6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ [3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド, 2塩酸塩)、及び化合物B ((+)-(1R, 2S)-6-アミノ-N-メチル-N-(シス-2-メチルシクロヘキシル)チアゾロ [3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド, 2塩酸塩)を用いて以下の試験を行った。

(細胞培養)

mGluR1 $\alpha$  および mGluR5 $\alpha$ を発現させたNIH3T3細胞は、10 % 透析胎児牛血清、100 units/ml、0.1 mg/ml streptomycin sulfateを含むDMEMで培養した。mGluR2, R4, R6およびR7を発現させたCHO細胞は、10 % 透析胎児牛血清、100 units/ml、0.1 mg/ml streptomycin sulfate、2 mMグルタミンを含むDMEMで培養した。

(細胞内カルシウム濃度測定)

mGluR5 $\alpha$ を発現した細胞を既報 (Nature 383, 89-92, 1996) に従って、蛍光分光光度計を用いて細胞内カルシウム濃度を測定した。

(ホスファチジルイノシトール (PI) 加水分解測定)

<sup>3</sup>H-inositolをあらかじめ取り込ませたmGluR1 $\alpha$ 発現細胞を用い、既報 (Nature 383, 89-92, 1996) に従ってホスファチジルイノシトールの加水分解を測定した。

(細胞内cAMP測定)

mGluR2, R6およびR7を発現した細胞を用い、既報 (Neuron, 8, 169-179, 1992) に従って、IBMX存在下でフォルスコリン刺激後のcAMP産生量をcAMP測定キットにより測定した。

(結果)

mGluR2, R6およびR7に対しては、化合物A 100  $\mu$ Mまでアゴニスト性、アンタゴニスト性ともに認められなかった。mGluR5に対しては、化合物A 10  $\mu$ Mまでアゴニスト性、アンタゴニスト性ともに認められなかった。従って化合物Aはメタボトロピックグルタメートの他のGroup (Group II及びGroup III) に対する作用を有さないことが証明された。

化合物Aは、 $mGluR1\alpha$  に対しては、 $100\mu M$ のグルタミン酸で亢進したPI産生を用量依存的に抑制し、その $IC_{50}$ 値は $24\text{ nM}$ であった。また、化合物Bの $IC_{50}$ 値は、 $4.4\text{ nM}$ であった。

【0013】

#### 実験例2 (STZ誘発糖尿病モデル)

実験は既報 (Pharmacol Biochem Behav 39, 541-544, 1991) の一部を改変して行った。4週齢ICRマウスに対してSTZを $200\text{ mg/kg}$ 腹腔内投与する。投与2週間後の午後にtail pinch testのpre試験を行い、反応潜時が3秒以下の動物についてのみ翌日の実験に供した。薬物は経口投与により負荷し、投与後45分でtail pinch testを行った。

なお、STZを負荷していない正常マウスでは、本試験において平均6-7秒の反応潜時を示す。今回試験に用いたSTZ負荷マウスは、明らかな痛覚閾値の低下が認められた反応潜時3秒以下のものを用いた。

薬物の効果は反応潜時延長効果、すなわち

デルタ値 (秒) = 薬物投与後の反応潜時 - 薬物投与前の反応潜時

として表記した。

有意差検定は、コントロール群と薬物投与群との間でSteel testを用いた (表中の\*, \*\*は、次の通り。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vsコントロール群)。

(結果)

【図1】Fig. A, Bに示すように、化合物Aは $30\text{ mg/kg po}$ で、化合物BはFig. 2に示すように、 $10\text{ mg/kg po}$ で有意に反応潜時の延長を示した。

【0014】

#### 実験例3 (L5/L6脊髄神経結紮ラット)

実験は既報 (PAIN 50, 355-363, 1992) の一部を改変して行った。SDラットを用い、ペントバルビタール麻酔下で左側腰神経 (L5およびL6) を絹糸で結紮した。術後7日目に以下の試験を実施した。

薬物を経口投与し、45分後にvon Frey hair (VFH) testを行い、機械侵害刺激に対する痛覚閾値を求めた。測定は左右の後肢で実施した。

なお、擬手術ラットの痛覚閾値は、左右差はなく、 $17-20\text{ g}$  ( $\log(g) : 1.23-$

1.30)であり、L5/L6脊髄神経結紮ラットの手術側足で機械侵害刺激に対する痛覚閾値の低下が認められた。

有意差検定は、Dunnet法を用い、左右それぞれの足でコントロール群と薬物投与群との間で行った（表中の\*\*、\*\*\*は、次の通り。\*\* $p < 0.01$ ，\*\*\* $p < 0.001$  vs コントロール群）。

（結果）

VFH testでの結果を【図2】に示す。化合物Aは、30 mg/kg poより、手術側足の閾値低下を改善した。

上記実験例の結果mGluR1に選択的且つ強力な拮抗作用を有する化合物が、神経因性疼痛の動物モデルにおいて、痛覚閾値改善作用を有することが確認された。

【0015】

以下に本発明に用いた化合物A、Bの製造例を示す。

製造例1 6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2塩酸塩（化合物A）

N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチル6-ニトロチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド（5.35 g）のTHF（80 ml）-メタノール（30 ml）溶液に室温下、ヒドロサルファイトナトリウム（12.5 g）の水溶液（50 ml）を加えて同温にて12時間攪拌した。次いでこれに濃塩酸（10 ml）を加えて1時間加熱還流した。次いで減圧下、THF、メタノールを留去し、これを水で希釈した後、28%アンモニア水で中和した。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、さらにこれを塩酸塩とした後、メタノール-酢酸エチルより再結晶することにより標記の化合物（3.78 g）を得た。

NMR: (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 8.11(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 4.94(br), 3.80-4.20(br, 1H), 2.94(s, 3H), 2.71(s, 3H), 1.50-1.85(m, 7H), 1.22-1.40(m, 2H), 1.02-1.18 (m, 1H).

MS(FAB): 343(M+1).

【0016】

## 製造例 2 (化合物 B)

(+)-(1R, 2S)-6-アミノ-N-メチル-N-(シス-2-メチルシクロヘキシル)チアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・2塩酸塩

(+)-(1R, 2S)-N-メチル-N-(シス-2-メチルシクロヘキシル)チアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド (2.2 g) の濃硫酸 (22 ml) 溶液に氷冷下、発煙硝酸 (0.28 ml) を加えて同温にて 30 分間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、28%アンモニア水で中和、析出物を濾取することにより (1R, 2S)-N-メチル-N-(シス-2-メチルシクロヘキシル)-6-ニトロチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミドを得た。これを製造例 1 と同様にすることにより標記の化合物 (242 mg) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +17.08^\circ$  (c 0.24, EtOH).

NMR (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 9.16(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.42(dd, 1H), 4.85(br), 4.25-4.38(m, 1H), 3.26(s, 3H), 1.30-2.35(m, 9H), 1.01(d, 3H).

MS(FAB): 343(M+1).

【0017】

## 【発明の効果】

本発明によれば、強力な mGluR1 拮抗作用を示す化合物は種々の神経因性疼痛での痛覚閾値低下を改善する作用を有し、神経因性疼痛の治療剤として有用である。

【0018】

## 【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は STZ 誘発糖尿病モデルに化合物 A (Fig. A) 及び化合物 B (Fig. B) を投与した際の反応潜時の延長効果を示したものである。

【図 2】 図 2 は L5/L6 脊髄神経結紮ラットに化合物 A を投与した際の痛覚閾値の変化を測定したものである。

【書類名】 図面

【図 1】

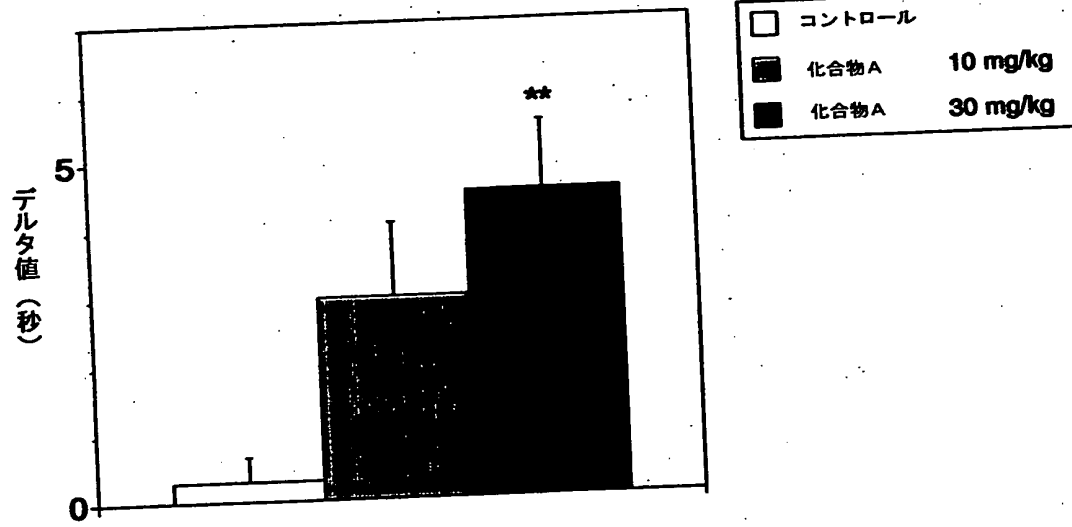


Fig. A

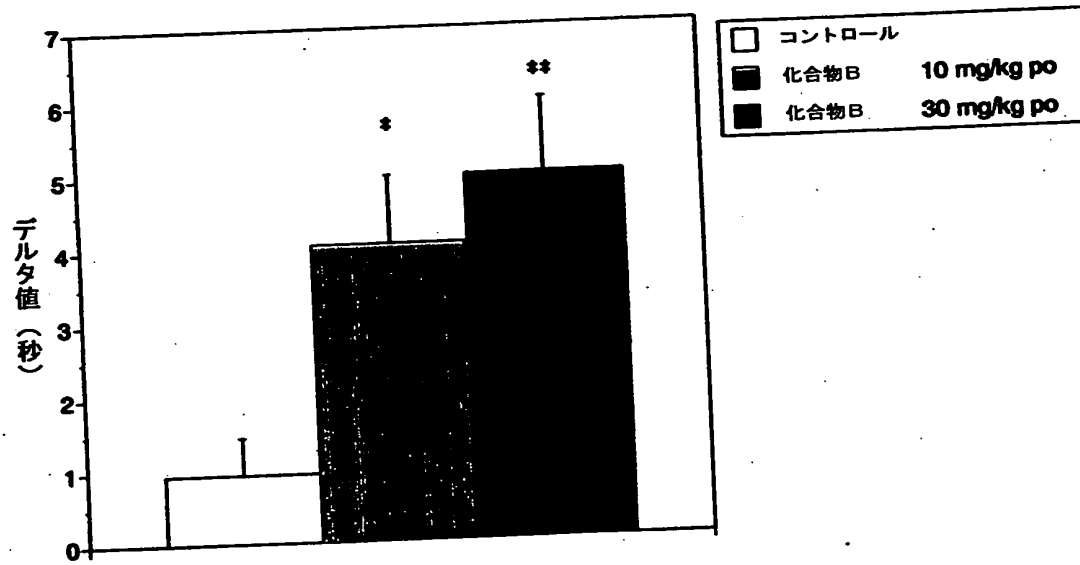
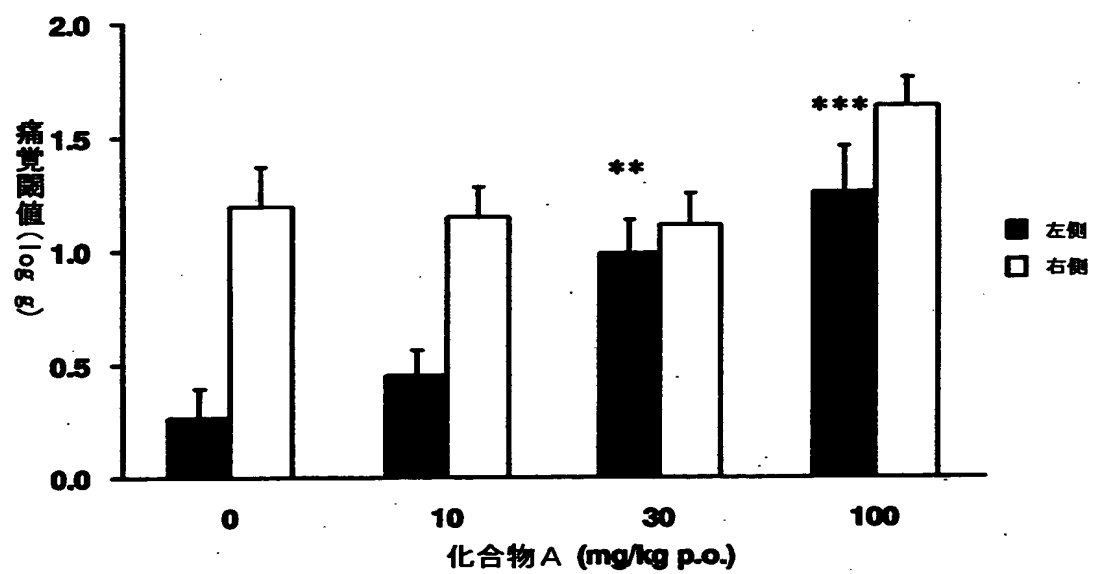


Fig. B

【図 2】





【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 新規な神経因性疼痛治療用組成物の提供。

【解決手段】 mGluR1 受容体の拮抗薬を神経因性疼痛の改善に有効な量を含む医薬品組成物を用いることで上記課題を達成できる。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006677]

1. 変更年月日 1990年 8月10日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
氏 名 山之内製薬株式会社